

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/001389

International filing date: 11 February 2005 (11.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE  
Number: 10 2004 007 384.8  
Filing date: 11 February 2004 (11.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 June 2005 (17.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

07 June 2005

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 10 2004 007 384.8

**Anmeldetag:** 11. Februar 2004

**Anmelder/Inhaber:** Max-Delbrück-Centrum für molekulare Medizin  
(MDC), 13125 Berlin/DE

**Bezeichnung:** Chemische Substanzen zur Behandlung neurodege-  
nerative Erkrankungen

**IPC:** A 61 K, A 61 P, C 07 D

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 6. April 2005  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag

**Stanschus**

# Chemische Substanzen zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen

1

## Patentanmeldung

Im Stand der Technik wurden kleine chemische Verbindungen identifiziert, die die Aggregation von polyglutamin-haltigen Proteinen oder amyloidbildenden Proteinen hemmen können. Diese Verbindungen wurden zur Patentierung eingereicht (Wanker, E. E., Heiser, V., Lehrach, H., Broeker, W., Dunkel, I., Böttcher, H., Barnickel, G., Herhaus, C. (2001) "Inhibitors of PolyQ-Aggregation" EP 01105088.7 und Wanker, E. E., Sittler, A. and Hartl, U. (2001) "Novel compounds useful in the prevention or treatment of diseases associated with protein aggregation and amyloid formation" EP 0110769.5.). Diese Erfindungen und weitere relevante Ergebnisse wurden in Auszügen publiziert (Heiser, V., Scherzinger, E., Boeddrich, A., Nordhoff, E., Lurz, R., Schugardt, N., Lehrach, H. and Wanker, E.E. (2000) *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**, 6739-6744; Heiser, V., Engemann, S., Brocker, W., Dunkel, I., Boeddrich, A., Waelter, S., Nordhoff, E., Lurz, R., Schugardt, N., Rautenberg, S. et al. (2002) *Proc Natl Acad Sci U S A*, **99 Suppl 4**, 16400-16406 und Sittler, A., Lurz, R., Lueder, G., Priller, J., Hayer-Hartl, M.K., Hartl, F.U., Lehrach, H. and Wanker, E.E. (2001), *Hum Mol Genet*, **10**, 1307-1315.).

Auch andere Arbeitsgruppen beschrieben positive Effekte von chemischen Verbindungen auf die Aggregatbildung bei Chorea Huntington (Ferrante, R.J., Andreassen, O.A., Dedeoglu, A., Ferrante, K.L., Jenkins, B.G., Hersch, S.M. and Beal, M.F. (2002) *J. Neuroscience* **22**, 1592-1599, Dedeoglu, A. et al. (2002), *J. Neuroscience* **22**, 8942-8950 und Keene, C.D., Rodrigues, C.M.P., Eich, T., Chhabra, M.S., Steer, C.J. and Low, W.C. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 10671-10676.

Des weiteren wurden mehrere kleine Moleküle beschrieben, die die Aggregation des für die Alzheimer-Erkrankung relevanten Amyloid  $\beta$ -Peptids hemmen. Dazu gehören die folgenden Veröffentlichungen: Lashuel, H., Hartley, D.M., Balakhaneh, D., Aggarwal, A., Teichberg, S. and Callaway, D.J.E. (2002). *J. Biol. Chem.* **277**, 42881-42890; Merlini, G., Ascari, E., Amboldi, N., Bellotti, V., Arbustini, E., Perfetti, V., Ferrari, M., Zorzoli, I., Marione, M.G., Garini, P. et al. (1995), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 2959-2963; Salomon, A.R., Marcinowski, K.J., Friedland, R.F. and Zagorski, M.G. (1996) *Biochemistry* **35**, 13568-13578; Lorenzo, A. and Yankner, B.A. (1994), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**, 12243-12247; Tomiyama, T., Shoji, A., Kataoka, K., Suwa, Y., Asano, S., Kaneko, H., Endo, N. (1996), *J. Biol. Chem.* **271**, 6839-6844; Howlett, D.R., Perry, A.E., Godfrey, F., Swatton, J.E., Jennings, K.H., Spitzfaden, C., Wadsworth, H., Wood, S.J. and Markwell, R.E. (1999) *Biochem. J.* **340**, 283-289; Luo, Y. et al. (2002), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 12197-12202; J.E. and Lee, M. (2003) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **303**, 576-579 und die Veröffentlichung von Howlett, D.R., George, A.R., Owen, D.E., Ward, R.V. and Markwell, R.E. (1999) *Biochem. J.* **343**, 419-423. Zu diesen und weiteren relevanten Ergebnisse gehören die drei US Patente 6.001.331; 5.972.956 und 5.955.472, die Patente WO 9628471, WO 9832754-A, JP 090954222, EP 1018511 und das Patent SKF-74652.

Andere Ansätze zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung beinhalten, die Bildung pathologischer Amyloid  $\beta$ -Aggregate durch die Verwendung von Peptiden zu verhindern (siehe dazu Soto C. (1999), *Rev. Mol. Med.* **5**; 343-350).

Für die Behandlung der spinocerebellären Ataxie (Typ 3) wurde die Anwendung kleiner Moleküle beschrieben von Shirasaki H, Ishida C, Nakajima T, Kamei H, Koide T, Fukuhara N. (2003) [A quantitative evaluation of spinocerebellar degeneration by an acoustic analysis--the effect of taltirelin hydrate on patients with Machado-Joseph disease] *Rinsho Shinkeigaku* **43**, 143-148 und Sakai, T. (1996) [A possibility of therapeutic trial with tetrahydrobiopterin, which was suggested by the administration of sulfamethoxazole-trimethoprim] *Rinsho Shinkeigaku* **12**, 1324-1325.

In Bezug auf die Catechine des Grünen Tees sind zudem weitere Patente und wissenschaftliche Publikationen relevant. So sind bereits mehrfach Patente erteilt oder angemeldet worden, die Inhaltsstoffe des Grünen Tees betreffen. Für die Erfindungsmeldung ist relevant US patent 20020151506 („Catechins for the treatment of fibrillogenesis in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, systemic AA amyloidosis and other amyloid disorders“), US patent 20020086067 („Catechins and green tea extract for the treatment of amyloidosis in alzheimer's disease and other amyloidoses“). Eine Untersuchung zur Gehirngängigkeit von Catechinen des Grünen Tees wurde beschrieben von Yoshida, H. et al. (1999)

*Biochemical Pharmacology*, 58, 1695-1703. Levites *et al.* beschrieben einen neuroprotektiven Effekt von EGCG auf Neuroblastoma-Zellen, die mit dem Alzheimer-Peptid Amyloid  $\beta$ -Peptid geschädigt wurden (Levites, Y., Amit, T., Mandel, S. and Youdim, M. B. H. (2003) *FASEB J.* 17, 952-954). Die Anwendung der Catechine des Grünen Tees wurde nicht explizit für Polyglutaminerkrankungen beschrieben und geschützt. Wir konnten jedoch für Krankheitsmodelle der Polyglutaminerkrankungen einen deutlichen Effekt beobachten und möchten daher die Anwendung speziell für diese Gruppe von Erkrankungen schützen lassen.

Zahlreiche der bekannten Verbindungen zielen nicht auf eine direkte Interaktion mit den aggregatbildenden Proteinen ab, sondern auf eine indirekte Wechselwirkung, z.B. über Hitzeschockproteine (HSPs). Es ist jedoch sinnvoller, direkt die Aggregatbildung zu beeinflussen, da diese bei den meisten Erkrankungen nach dem heutigen Wissensstand wesentlich an der Krankheitsentstehung beteiligt ist. Weiterhin ist der Ansatz mit Chemikalien dem mit Peptiden vorzuziehen, da letztere im Allgemeinen sowohl schlecht gehirngängig als auch meist sehr schnell abgebaut werden.

Die vorliegende Erfindung beinhaltet 63 chemische Verbindungen und ihre Derivate, die sich 6 Strukturklassen zuordnen lassen. Alle Chemikalien hemmen die Aggregation von krankheitsrelevanten Proteinen, die bei bestimmten Krankheiten in Form von Amyloiden abgelagert werden. Zu diesen Krankheiten zählen insbesondere neurodegenerative Erkrankungen, darunter namentlich die Alzheimer- und Parkinson-Erkrankung sowie Polyglutaminerkrankungen wie Chorea Huntington und die Spinozerebelläre Ataxie Typ 3. Die Chemikalien eignen sich sowohl zur Diagnostik als auch zur Therapie dieser Erkrankungen.

Erkrankungen, bei denen die pathologische Ablagerung von Proteinen zu den wesentlichen Krankheitsmechanismen gehört, lassen sich bis heute nur symptomatisch behandeln. Dazu zählen insbesondere neurodegenerative Erkrankungen wie die Alzheimer'sche Krankheit, das Parkinson-Syndrom und die Polyglutamin-Krankheiten wie Chorea Huntington und die Spinozerebelläre Ataxie Typ 3. Eine effektive Behandlungsmöglichkeit fehlt für diese Erkrankungen.

Die Umwandlung von den proteinhaltigen Ablagerungen mittels kleiner Moleküle in eine vom Organismus leichter abbaubare Form oder die Verhinderung der Ausbildung von Proteinaggregaten stellt eine Möglichkeit dar, diese Erkrankungen zu verhindern, ihre Progression aufzuhalten oder sogar zur Besserung und Rückbildung der Symptome zu führen. Die von uns identifizierten Chemikalien besitzen das Potential, die Proteinaggregation entsprechend zu beeinflussen. Sie eignen sich nicht nur zur therapeutischen Verwendung bzw. zur Entwicklung derselben, sondern können potentiell auch zur Diagnostik oder zur Beurteilung des Verlaufs von Krankheiten verwendet werden, die auf der pathologischen Ablagerung von Proteinen beruhen.

Die Erfindung besitzt mehrere Vorteile gegenüber bisherigen Behandlungsverfahren:

Wesentlich für den Mechanismus der Krankheitsentstehung verschiedener neurodegenerativer Krankheiten - v.a. Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Polyglutamin-Erkrankungen wie die Chorea Huntington - ist das Unlöslich-Werden und die Ablagerung von Aggregaten krankheitsspezifischer Proteine: Für M. Alzheimer ist dies Amyloid-beta, für M. Parkinson alpha-Synuclein, für Polyglutamin-Krankheiten Huntington bzw. Ataxine. Die von uns vorgestellten Substanzen eignen sich in besonderem Maße für die Behandlung dieser Erkrankungen, da sie an einem vermutlich sehr frühen Punkt im Krankheitsmechanismus, nämlich der Ablagerung aggregierter Proteine, angreifen und so in sehr viel größerem Maße als bisherige Therapieformen eine ursächliche Behandlung bedeuten könnten.

Die in der Erfindungsmeldung angezeigten Chemikalien zeichnen sich dadurch aus, daß sie sowohl von Größe, Struktur als auch ihres Verteilungskoeffizienten im Octanol/Wasser-Gemisch potentiell gehirngängig und damit zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems geeignet sind

Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass es sich um relativ einfach zu synthetisierende Substanzen handelt. Im Falle der Catechin-Derivate sind dies als Inhaltsstoffe des grünen Tees sogar leicht zugängliche Naturstoffe.

Die ausgewählten Substanzen sind über längere Zeit stabil.

Ein besonderer Vorteil liegt darin, daß wir für eine Reihe dieser Chemikalien bereits nachweisen konnten, daß sie nicht nur die Aggregationshemmung eines individuellen Proteins, sondern sogar die Aggregation unterschiedlicher Proteine wie Huntingtin, Ataxin-3 oder Amyloid-beta hemmen können. Diese Verbindungen besitzen demnach das Potential, in der Behandlung nicht nur einer einzigen, sondern mehrerer Krankheiten von Nutzen sein zu können.

Die Substanzen wurden bereits in verschiedenen Zellkulturmodellen auf ihre Toxizität geprüft und toxische Substanzen ausgesondert.

Die Inhaltsstoffe des grünen Tee – Catechinderivate – sind erwiesenermaßen gut verträglich und wurden bereits in verschiedenen klinischen Studien an Patienten – allerdings in der Behandlung von Krebserkrankungen – erprobt und das Fehlen toxischer Effekte demonstriert.

Da Hinweise vorliegen, dass zumindest ein Teil der Substanzen direkt an Proteinaggregate (besonders von Huntingtin und Ataxin-3) bindet, besteht die Möglichkeit, diese Verbindungen auch in der Diagnostik anzuwenden. Dafür ließen sich die Moleküle - z.B. radioaktiv – markieren und die Anreicherung im Hirngewebe beispielsweise mit der PET-Technik nachweisen. Auf diese Weise wäre der Einsatz in der Diagnostik (bedeutsam v.a. bei M. Alzheimer und Parkinson) sowie als Surrogatmarker in der Verlaufsbeobachtung beispielsweise in klinischen Studien von Polyglutaminerkrankungen (Chorea Huntington) möglich.

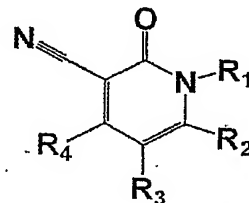
Die zur Patentierung vorgesehenen Chemikalien lassen sich nach ihrer chemischen Struktur in 6 Gruppen einteilen.

### Gruppe 1

Die Chemikalien der Gruppe 1 besitzen eine 2-Oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-carbonitril-Gruppe (Leitstruktur 1-1). Die meisten zur Patentierung vorgesehenen Substanzen zeichnen sich durch eine besondere Modifikation dieser Struktur aus. Diese Verbindung (2-Amino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazol[4,5-f]quinoline-8-carbonitril) wird in Tabelle 1 (siehe Anhang) als Leitstruktur 1-1 bezeichnet. Leitstruktur 1 sind zwei Beispiele, Leitstruktur 1-2 sind 17 Beispiele zugeordnet. Alle Strukturen der Gruppe 1 werden im Anhang, Tabelle 1 mit Struktur, chemischer Bezeichnung, Molekulargewicht und Bruttoformel aufgeführt.

Leitstruktur 1-1

Grundstruktur: 2-Oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-carbonitril



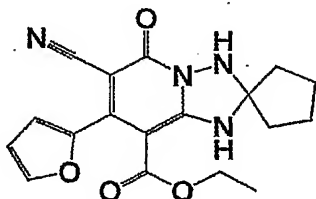
Die Erfindung beinhaltet Derivate der Leitstruktur 1-1,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> können sein:

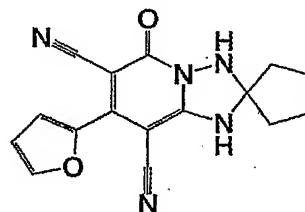
H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal

- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- $R_1$  und  $R_2$  können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Als Beispiel sollen insbesondere die anschließend mit der Strukturformel dargestellten Verbindungen geschützt werden:

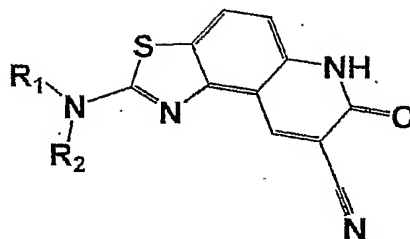


und



Leitstruktur 1-2

Grundstruktur: 2-Amino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitril



Die Erfindung beinhaltet Derivate der Leitstruktur 1-2,

wobei  $R_1$  und  $R_2$

- H, OH,  $NH_2$ , Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten,

insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen

- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

1. N-Benzyl-N-(8-cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-8-carbonitril
2. 2-(2-Hydroxy-ethylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-8-carbonitril
3. N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)-N-(3-dimethylamino-propyl)-formamid
4. 2-[Benzyl-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-8-carbonitril
5. N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-formamid
6. 7-Oxo-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-6,7-dihydrothiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
7. N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin-2-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-acetamid
8. 2-[4-(3-Hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
9. 2-Ethylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
10. 2-Dimethylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
11. 2-Diisopropylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
12. (4-Methoxy-phenylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
13. N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -2-yl)-acetamid
14. 2-Benzylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
15. 2-(4-Methoxy-benzylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
16. N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)-N-(3-dimethylamino-propyl)-acetamid
17. 7-Oxo-2-(2-pyridin-2-yl-ethylamino)-6,7-dihydrothiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril

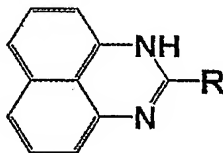
## Gruppe 2

Diese Gruppe enthält polycyclische Verbindungen, deren hervorragendes Charakteristikum das Vorkommen von mindestens tricyclischen aromatischen Gruppen ist. Die aromatischen funktionellen Gruppen sind entweder an zahlreiche Hydroxyl-Gruppen gebunden oder enthalten Oxo-Gruppen, oder es treten in den aromatischen Ringen selbst Substitutionen mit Sauerstoff- oder Stickstoffatomen auf.

Insbesondere beinhaltet dies die Derivate der folgenden Leitstrukturen:

Leitstruktur 2-1:

1H-Perimidin



R kann sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten kann

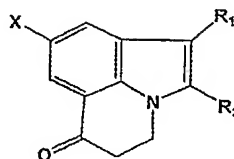
- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen enthalten
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

Als Beispiele sollen die folgenden Verbindungen aufgeführt werden:

2-(1H-Imidazol-4-yl)-1H-perimidin und  
2-Pyridin-3-yl-1H-perimidin

Leitstruktur 2-2:

4,5-Dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-on



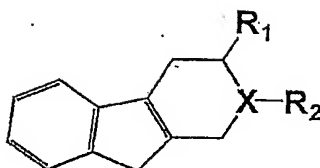
X kann sein:

R<sub>1</sub> bis R<sub>2</sub> können sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Leitstruktur 2-3:

Tetrahydrofluoren



X kann ein beliebiges Heteroatom sein, namentlich sind N, O, P und S hier mögliche Atome

R<sub>1</sub> bis R<sub>2</sub> können sein:

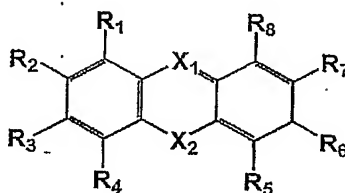
- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R<sub>1</sub> bis R<sub>2</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Beispielhaft für diese Untergruppe soll die folgende Verbindung genannt werden:

2-Furan-2-yl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-indenol[2,3-c] pyridin-3-carboxylsäure-methyl-ester

Leitstruktur 2-4:

Anthracen



X<sub>1</sub> und X<sub>2</sub> können beliebige Heteroatome sein, insbesondere aber N, O, P und S

R<sub>1</sub> bis R<sub>8</sub> können sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal

- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- $R_1$  und  $R_2$ ,  $R_2$  und  $R_3$ ,  $R_3$  und  $R_4$ ,  $R_5$  und  $R_6$ ,  $R_6$  und  $R_7$  und  $R_7$  und  $R_8$  können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

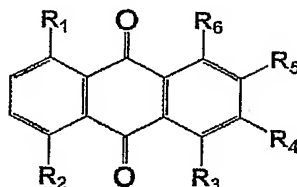
Beispielhaft sollen die folgenden Verbindungen angeführt werden:

7-Amino-8-[2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl]-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-on

7-Amino-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-6,6a,7,10,10a,12-hexahydro-5aH-5-thia-naphthacen-9-carboxylsäureamid

Leitstruktur 2-5:

4a, 9a-Dihydro-anthrachinon



$R_1$  bis  $R_6$  können sein:

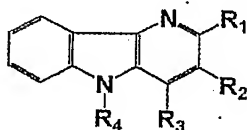
- H, OH,  $\text{NH}_2$ , Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- $R_3$  und  $R_4$ ,  $R_4$  und  $R_5$  und  $R_5$  und  $R_6$  können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Als Beispiele werden angeführt:

4-[2-(1-Amino-4-hydroxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-sulfonyl)-ethyl]-N-propyl-benzensulfonamid,  
 2-Amino-Benzoesäure 6-(1-amino-4-hydroxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-yloxy)-hexylester,  
 1,8-Dihydroxy-3-methyl-10H-anthracen-9-on und  
 1,2,5,8-Tetrahydroxy-anthrachinon.

Leitstruktur 2-6:

10H-Indolo[3,2b]-chinolin



R<sub>1</sub> bis R<sub>4</sub> können sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub>, und R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Als Beispiel dieser Gruppe wird genannt:

10-Benzyl-10H-indolo[3,2-b]chinolin-11-carboxylsäure-benzyl-ester

### Gruppe 3

Verbindungen der Gruppe 3 zeichnen sich durch das Vorkommen von einem Stickstoff- oder Sauerstoff-haltigen Heterozyklus aus. Gruppe 3 enthält 6 Leitstrukturen (Leitstrukturen 3-1 bis 3-6), denen insgesamt 11 Anwendungsbeispiele zugeordnet sind (Anhang, Tabelle 3).

Leitstruktur 3-1:

1H-Indol



X kann stehen für:

H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal

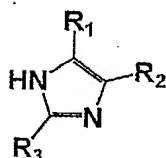
R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> können sein:

H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal

- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- $R_1$  und  $R_2$  sowie  $R_2$  und  $R_3$  können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Leitstruktur 3-2:

1H-Imidazol



$R_1$  bis  $R_3$  können sein:

- H, OH,  $NH_2$ , Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- $R_1$  und  $R_2$  können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Beispiele für die Substanzgruppe:

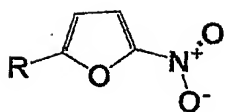
3-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-phenylamin

2-Chloro-1H-benzimidazol-5,6-diamin

5-(2,4-Dihydroxy-benzyliden)-2-thioxo-imidazolidin-4-on

Leitstruktur 3-3:

2-Nitro-furan



R kann sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten kann
- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

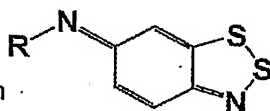
Beispiele für die Substanzgruppe:

[3-(5-Nitro-furan-2-yl)-allyliden]-thiazol-2-yl-amin

[3,(5-Nitro-furan-2-yl)-allyliden]-pyridin-2-yl-amin

Leitstruktur 3-4:

Benzo[1,2,3]dithiazol-6-ylideneamin



R kann sein:

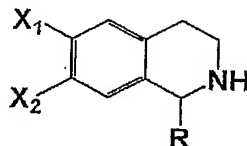
- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten kann
- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein

Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

Beispiele für die Substanzgruppe:  
N-Benzo[1,2,3]dithiazol-6-yliden-benzen-1,4-diamin

Leitstruktur 3-5:

1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin



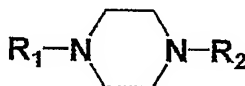
X<sub>1</sub> und X<sub>2</sub> können stehen für:  
R kann sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten kann
- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können; mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

Beispiel für diese Substanzgruppe:  
1-(3,4-Dihydroxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6,7-diol

Leitstruktur 3-6:

Piperazin



R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können stehen für:  
- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal

- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten oder Arylgruppen, die Heteroatome wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein

Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt

sein

Beispiel für diese Substanzgruppe:

2,4-Bis-[4-(4-methyl-thiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin

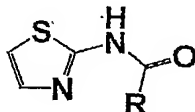
Thiophen-2-yl-acetylsäure4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenyl-ester

#### Gruppe 4

Die Verbindungen dieser Gruppe enthalten Säureamide, die kovalent an cyclische aromatische Verbindungen gebunden sind. Gruppe 4 enthält insgesamt 6 Leitstrukturen, denen 12 Beispielsubstanzen zugeordnet sind (Anhang, Tabelle 4).

Leitstruktur 4-1:

N-Thiazol-2-yl-formamid



R kann sein:

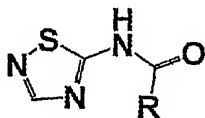
- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten kann
- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

Beispiel für diese Substanzgruppe:

5-[4-(Thiazol-2-yl-carbamoyl)-phenyl]-furan-2-carboxylsäure-thiazol-2-ylamid

Leitstruktur 4-2:

N-[1,2,4]Thiadiazol-5-yl-formamid



R kann sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten kann

- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein.
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

Beispiele für diese Substanzgruppe:

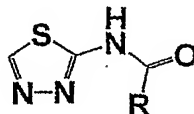
5-[3-(3-Phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-ureido]-isophthalsäure-dimethylester

4-Methyl-2-[3-(3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-ureido]-pentansäure-ethyl-ester

\*Carbazol-9-carboxylsäure(e-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amid

Leitstruktur 4-3:

N-[1,3,4]Thiadiazol-2-yl-formamid



R kann sein:

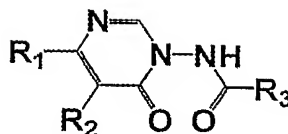
- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten kann
- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

Beispiel für diese Substanzgruppe:

9,10,10-Trioxo-9,10-dihydro-1016-thioxanthen-3-carboxsäure-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamid

Leitstruktur 4-4:

N-(6-Oxo-6H-pyrimidin-1-yl)-formamid

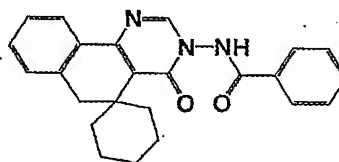


R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> können sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

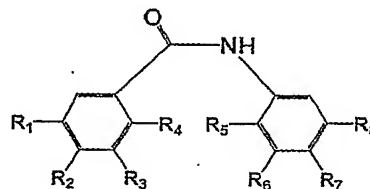
Beispiel für diese Substanzgruppe:

Da keine eindeutige Benennung dieser Substanz gefunden werden konnte, wird zur Kennzeichnung dieser Substanz die Strukturformel angegeben:



Leitstruktur 4-5:

n-Phenyl-benzamid



R<sub>1</sub> bis R<sub>8</sub> können sein:

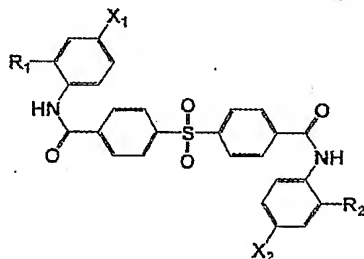
- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können

- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

Anwendungsbeispiele sind:

N-[3-(3-{3-[(2-Carboxy-phenyl)-1-enecarbonyl]-amino]-phenyl}-acryloyl)-phenyl]-phthalsäure, Essigsäure 2,6-diacetoxy-4-(4-phenoxy-phenylcarbamoyl)-phenylester und 5-(4-Chloro-benzoylamino)-2,4-dihydroxy-isophthalsäure dimethylester

Leitstruktur 4-6:



X<sub>1</sub> und X<sub>2</sub> können sein:

- H, F, I, Br oder Cl, OH oder OA, SH oder SA, NH<sub>2</sub>, NHA<sub>1</sub> oder NA<sub>1</sub>A<sub>2</sub> oder A
- A bzw. A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> können dabei sein eine verzweigte, unverzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit 1,2,3,4,5 oder 6 C-Atomen, eine aromatische Gruppe mit 3,4,5,6 oder 7 C-Atomen oder Kombinationen davon, wobei einzelne C-Atome auch durch 1,2,3 oder 4 S, N- oder O-Atome ersetzt sein können.

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atome enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen, Acetalen, Ketalen oder Etherverbindungen

die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein.  
Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

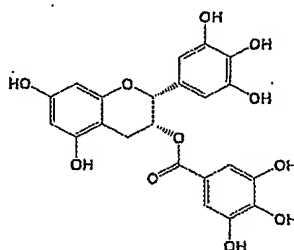
Als Beispiele sind explizit zu schützen:

2-{4-[4-(2-Cyano-phenylcarbamoyl)-benzensulfonyl]-benzoylamino}-3-cyano-benzol und  
2-{4-[4-(2-Carboxy-4-hydroxy-phenylcarbamoyl)-benzensulfonyl]-benzoylamino}-5-hydroxy-Benzoessäure

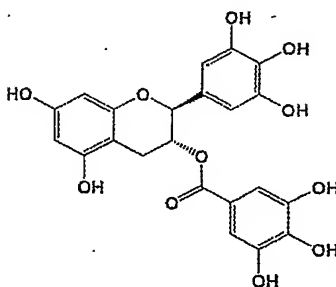
### Gruppe 5

Gruppe 5 enthält 4 Catechine, die Inhaltsstoffe des Grünen Tees sind. Für diese Gruppe wird nur ein patentrechtlicher Schutz für die Anwendung der Substanzen und ihrer Derivate zur Diagnostik und Therapie von Chorea Huntington und weiteren Krankheiten, bei denen eine pathologische Ablagerung von Polyglutaminhaltigen Proteinen beobachtet wird, beantragt. Alle Strukturen der Gruppe 5 werden im Anhang, Tabelle 5 mit Struktur, chemischer Bezeichnung, Molekulargewicht und Bruttoformel aufgeführt. Es handelt sich im Einzelnen um die folgenden Strukturen und ihre Derivate:

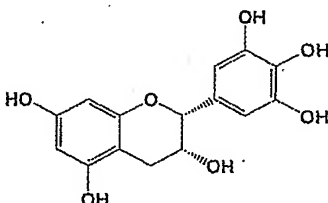
(-)-Epigallocatechingallat (EGCG)



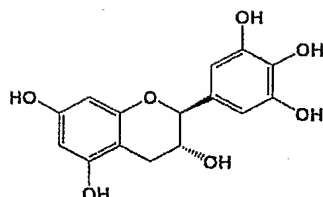
(-)-Galocatechingallat (GCG)



(-)-Epigallocatechin (EGC)



(-)-Gallocatechin (GC)



### Gruppe 6

Die Chemikalien dieser Gruppe enthalten Benzothiazol-Verbindungen. Den 2 Leitstrukturen 6-1 und 6-2 sind 5 Anwendungsbeispiele zugeordnet (Anhang, Tabelle 6).

Leitstruktur 6-1:

2-Aminobenzothiazol



R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub> können sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amidén, Estern, Nitrilen Acetalen, Ketalen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub>, und R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Als explizit zu schützende Derivate der Leitstruktur 6-1 werden angeführt:

N-(6-Amino-benzothiazol-2-yl)-acetamid

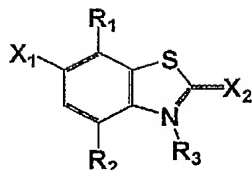
(4-Benzothiazol-2-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-furan-2-yl-methanon

2-Isopropylamino-6H-thiazolo[4,5-f]chinolin-7-on und

(1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-ylidenemethyl)-3,6-dimethyl-2,3-dihydro-benzothiazol-2-yl)-diazén

Leitstruktur 6-2:

Benzothiazol

X<sub>1</sub> kann sein:  
A

- H, F, I, Br oder Cl, OH oder OA, SH oder SA, NH<sub>2</sub>, NHA<sub>1</sub> oder NA<sub>1</sub>A<sub>2</sub> oder
- A bzw. A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> können dabei sein eine verzweigte, unverzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit 1,2,3,4,5 oder 6 C-Atomen, eine aromatische Gruppe mit 1,2,3,4,5,6 oder 7 C-Atomen oder Kombinationen davon, wobei einzelne C-Atome auch durch 1,2,3 oder 4 S, N- oder O-Atome ersetzt sein können.

X<sub>2</sub> kann sein:

- O oder S

R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> können sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7 oder 8 C-Atome enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen, Acetalen, Ketalen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Beispiel für Derivate der Leitstruktur 6-2:

6-Methoxy-3,4,7-trimethyl-3H-benzothiazol-2-on

**Derivate**

Durch das Patent sollen nicht nur die Verbindungen der Gruppen 1-6, sondern auch ihre Derivate patentrechtlich geschützt werden. Dazu gehören insbesondere Derivate, die beispielsweise durch Modifikationen wie Veresterung von Hydroxylgruppen mit organischen und anorganischen Säuren, Einführung oder Austausch von Substituenten an Aromaten oder Seitenketten, Derivatisierung von Hydroxylgruppen zu Acetalen oder Ketalen, N-Acetylierung zu Amiden oder Phenylcarbamaten, Einführung isosterischer oder bioisosterischer Einheiten, Synthese von Mannich-Basen oder Iminen, Einführung verzweigter Seitenketten, Transformation von Ketonen oder Aldehyden zu Schiff'schen

Basen, Oximen, Acetalen, Ketalen, Enolestern, Oxazolidinen, Thiozolidinen, Ersatz von einfachen Seitenketten durch verzweigte Seitenketten und umgekehrt, Konversion von Alkyl-Substituenten zu zyklischen Analogen oder durch Kombinationen dieser Modifikationen erhalten können.

### Beispiel

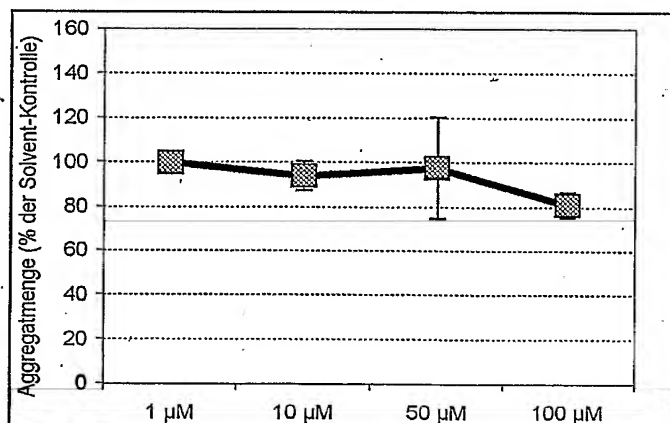
Als Beispiel soll die Verbindung 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one (Nr. 6 in Tabelle 2, im Folgenden abkürzend nur als # 6 bezeichnet) und ihre Effekte auf die Aggregation des Huntingtin-Proteins und des Amyloid  $\beta$ -Peptids *in vitro* sowie ihre Effekte im Zellkulturmodell für Chorea Huntington angeführt werden.

Für die *in vitro*-Untersuchungen wurde zunächst der aggregationshemmende Effekt der Verbindung # 6 auf mutantes Huntingtin mit Hilfe des GST-Fusionsprotein GST-HDQ51 untersucht. Wie in den von Heiser *et al.* (2002) beschriebenen Versuchen wurde das Protein für Aggregationsversuche eingesetzt, zu denen entweder nur Solvent oder auch die Chemikalie # 6 dazugegeben wurde. Aliquots dieser Ansätze wurden mit Hilfe des Membranfiltertests (Abbildung 1B) und der Elektronenmikroskopie (Abbildung 1E und 1F) untersucht. Durch beide Methoden konnte ein aggregationshemmender Effekt der Verbindung # 6 nachgewiesen werden.

Analog dazu wurde die Verbindung auch in Aggregationsassays mit dem Amyloid  $\beta$ -Peptid A $\beta$ 1-42[E22Q], welches eine besonders rasch aggregierende Variante des Amyloid  $\beta$ -Peptids ist, untersucht. Dazu wurde das Peptid in einer Konzentration von 15  $\mu$ M in einem Phosphat-Puffer mit einem physiologischen pH-Wert von 7,4 für 42 h bei 37°C inkubiert und anschließend Aliquots ebenfalls mit Hilfe der Membranfiltermethode (Abbildung 1A) oder der Elektronenmikroskopie (Abbildungen 1C und 1D) untersucht. Diese Versuche zeigten, daß die Verbindung # 6 auch die Aggregation des Amyloid  $\beta$ -Peptids *in vitro* effektiv hemmt.

Die Verbindung # 6 wurde anschließend in einem Zellkulturmodell für Chorea Huntington getestet. Dazu wurden COS1-Zellen transient mit dem bereits früher beschriebenen Plasmid pTL1-CAG51 (Sittler, A., Walter, S., Wedemeyer, N., Hasenbank, R., Scherzinger, E., Eickhoff, H., Bates, G.P., Lehrach, H. and Wanker, E.E. (1998) *Mol Cell* 2, 427-36) transient transfiziert und 40-44 h in Gegenwart von Lösungsmittel oder der Chemikalie # 6 kultiviert. Anschließend erfolgte die Bestimmung der Aggregatmenge mit Hilfe des Membranfiltertests wie von Heiser *et al.* (2002) beschrieben. Die Verbindung # 6 zeigte auch im Zellkulturmodell einen aggregationshemmenden Einfluß (Abbildung 2A), ohne jedoch toxisch zu wirken. Letzteres ließ sich aus der Gesamtproteinmenge ableiten (Abbildung 2B), welche mit Hilfe von Zellextrakten bestimmt wurde.

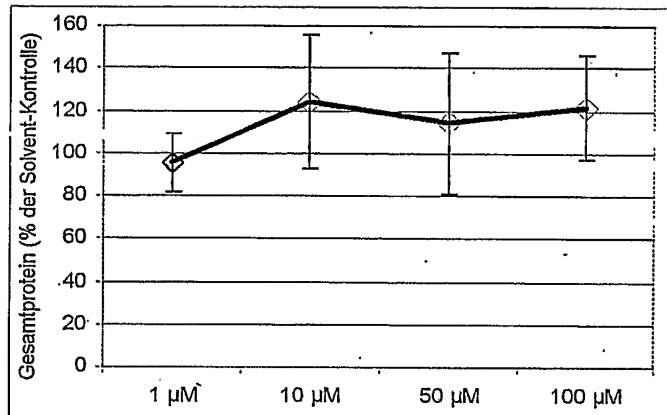
A



Zusätzlich wurde in diesem Zellkulturmodell für Chorea Huntington überprüft, ob die untersuchte Substanz # 6 eine Zellschädigung durch Einleitung apoptotischer Vorgänge hervorrufen kann. Dazu wurde die Aktivität von zwei Caspasen (Caspasen 3 und 7) nach Zusatz eines fluorogenen Substrates fluorometrisch bestimmt. Die Messungen zeigten, daß durch die Kultivierung in Gegenwart von

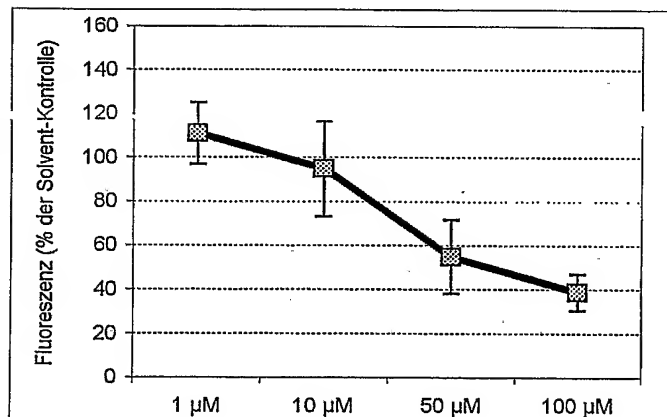
Verbindung #6 nicht zellschädigend, sondern im Gegensatz dazu sogar ausgesprochen günstige Auswirkungen auf die Zellen besaß, da deren Caspase-Aktivität herabgesetzt wurde (Abbildung 2C).

B



Diese Beobachtung ergänzt die Beobachtung, daß unter der Einwirkung der Chemikalie #6 der Gesamtproteingehalt um annähernd 20 % erhöht wurde, was sich im Sinne eines vermehrten Zellwachstums deuten läßt.

C



Die hier exemplarisch für die Verbindung #6 vorgestellten Untersuchungen wurden entsprechend auch für die anderen Verbindungen durchgeführt. Für einige Verbindungen konnte ein positiver Effekt in einem weiteren Zellkulturmodell für Chorea Huntington und in einem Zellkulturmodell für die Spinozerebelläre Ataxie (Typ 3) festgestellt werden.

### Abbildung 2

Untersuchung der Effekte von #6 im Zellkulturmodell von Chorea Huntington